

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Maja Hempel

Trisomie 21 (Down-Syndrom)

Maja Hempel

Steckbrief

Die Trisomie 21 ist die häufigste numerische autosomale Chromosomenstörung und mit dem klinischen Krankheitsbild des Down-Syndroms assoziiert, das durch eine globale Entwicklungsstörung, charakteristische Gesichtsmerkmale und Fehlbildungen gekennzeichnet ist.

Aktuelles

- Pränatal kann eine Trisomie 21 mit hoher Sensitivität und Spezifität aus einer Blutprobe der Schwangeren erkannt werden (nicht invasiver Pränataltest, NIPT).

Synonyme

- Trisomy 21
- Down syndrome
- T21

Keywords

- Chromosomenstörung
- globale Entwicklungsstörung
- geistige Behinderung
- nach lateral ansteigende Lidachsen
- AVSD

Definition

Die Trisomie 21 ist eine mit dem klinischen Bild eines Down-Syndroms assoziierte numerische autosomale Chromosomenstörung, die durch charakteristische Dysmorphien, eine globale neurokognitive Entwicklungsstörung und Organfehlbildungen gekennzeichnet ist.

Epidemiologie

Häufigkeit

- ca. 1:1000 Geburten

Altersgipfel

- Diagnosestellung pränatal oder in den ersten Lebenstagen, selten später

Geschlechtsverteilung

- ausgeglichen

Prädisponierende Faktoren

- Risiko steigt mit zunehmendem mütterlichen Alter
- balancierte Chromosomentranslokationen bei einem Elternteil, die das Chromosom 21 involviert (z.B. Robertson-Translokation t(13,21)
- Trisomie 21 bei einem Elternteil

Ätiologie und Pathogenese

- zusätzliches Chromosom 21 oder wesentliche Regionen davon (partiell), in allen Zellen des Körpers oder nur in einem Teil (Trisomie-21-Mosaik)

Klassifikation und Risikostratifizierung

- freie Trisomie 21 (95%)
- Translokationstrisomie 21 (2–3%)
- Trisomie-21-Mosaik (ca. 2%)
- partielle Trisomie 21 (selten)

Symptomatik

- pränatal: verdickte Nackenfalte, Herzfehler (AVSD [atrioventrikulärer Septumdefekt]!), verkürzter Femur
- neonatal:
  - muskuläre Hypotonie, Fütterungsprobleme, Polyzythämie
  - Organfehlbildungen (Herzfehler, meist ASD (Atriumseptumdefekt) oder AVSD (atrioventrikulärer Septumdefekt), Duodenalstenose, Nierenfehlbildungen)
  - charakteristische Dysmorphien: rundes Gesicht, flaches Profil, weiter Augenabstand (Hypertelorismus), nach lateral ansteigende Lidachsen, kleine Lidspalten, Epikanthus (Hautfalte am inneren Augenwinkel), kurzer Nasenrücken, meist offen stehender Mund mit herausragender Zunge, Brushfield-Spots (weißliche Sprenkel an der Außenseite der Iris) Vierfingerfurche (Abb. 454.1), fehlende Kleinfingermittelphalanx (Abb. 454.2), Sandalenlücke (vergrößerter Abstand zwischen Zehe I und II)
- im Verlauf:
  - verzögerte motorische Entwicklung, sprachliche und kognitive Entwicklungsstörung, Intelligenzminderung
  - Kleinwuchs, Brachyzephalie, kurzer Hals, kleine Hände und Füße, überstreckbare Gelenke
  - Morbus Hirschsprung, Sehfehler, Hörstörung
  - erhöhte Infektanfälligkeit, erhöhtes Risiko für Hypothyreose, Zöliakie, Diabetes mellitus und Leukämien



Abb. 454.1 Trisomie 21: Vierfingerfurche.

Vierfingerfurche bei einem Neugeborenen mit Down-Syndrom.

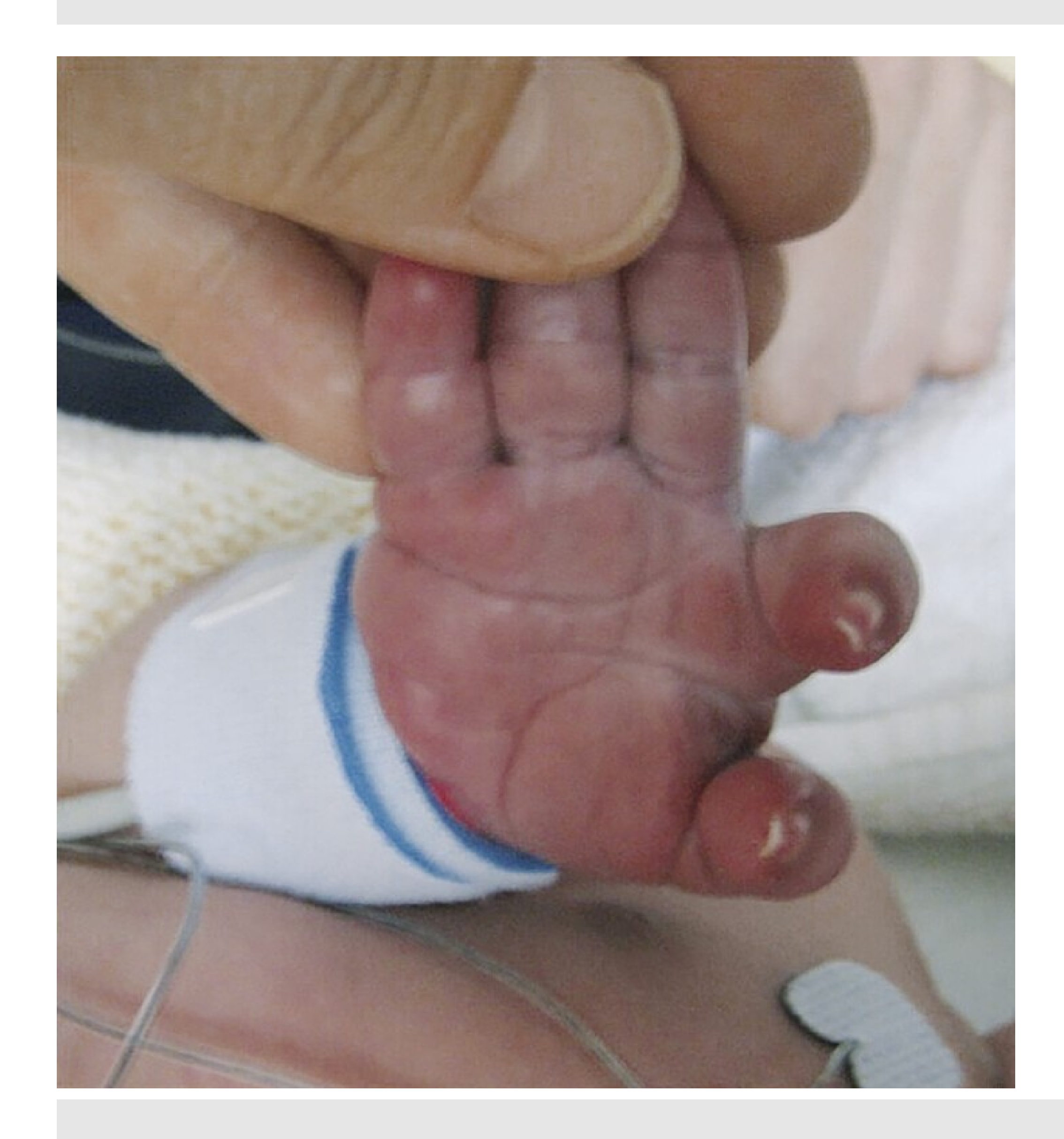


Abb. 454.2 Trisomie 21: hypoplastische Kleinmittelfingerphalanx.

Die Mittelphalanx des kleinen Fingers eines Neugeborenen mit Down-Syndrom ist hypoplastisch, sodass nur eine Querfurche des kleinen Fingers zu sehen ist.

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Der klinischen Verdachtsdiagnose Down-Syndrom kann und sollte durch eine Chromosomenanalyse nachgegangen werden.

- Die Diagnostik dient der Suche nach weiteren Fehlbildungen/Anomalien.

Anamnese

- Alter der Mutter bei Geburt des Kindes
- Auffälligkeiten in der Schwangerschaft
- Geburtsmaße, Adaptation, Auffälligkeiten im Muskeltonus, Fütterungsprobleme
- Familienanamnese: Familienmitglieder mit Entwicklungsstörungen, Fehlbildungen, Versterben intrauterin/in der frühen Kindheit

Körperliche Untersuchung

- Maße: Köperlänge, Gewicht, Kopfumfang
- dysmorphologische Untersuchung, insbesondere Gesicht, Hände, Füße

Labor

- Blutbild (Leukozytose? Hämatokrit? Thrombozyten?), Schilddrüsenwerte (Hypothyreose?), Blutzucker (Hypoglykämie?)
- Suche nach zöliakiespezifischen Antikörpern gegen TG2 (Transglutaminase 2)

Genetische Analysen

Chromosomenanalyse

- mind. 1,2ml Vollblut in Li-Heparin oder Na-Heparin
- Chromosomenanalyse an kultivierten Lymphozyten
- Dauer ca. 3d
- Karyogramm s. Abb. 454.3 und Abb. 454.4

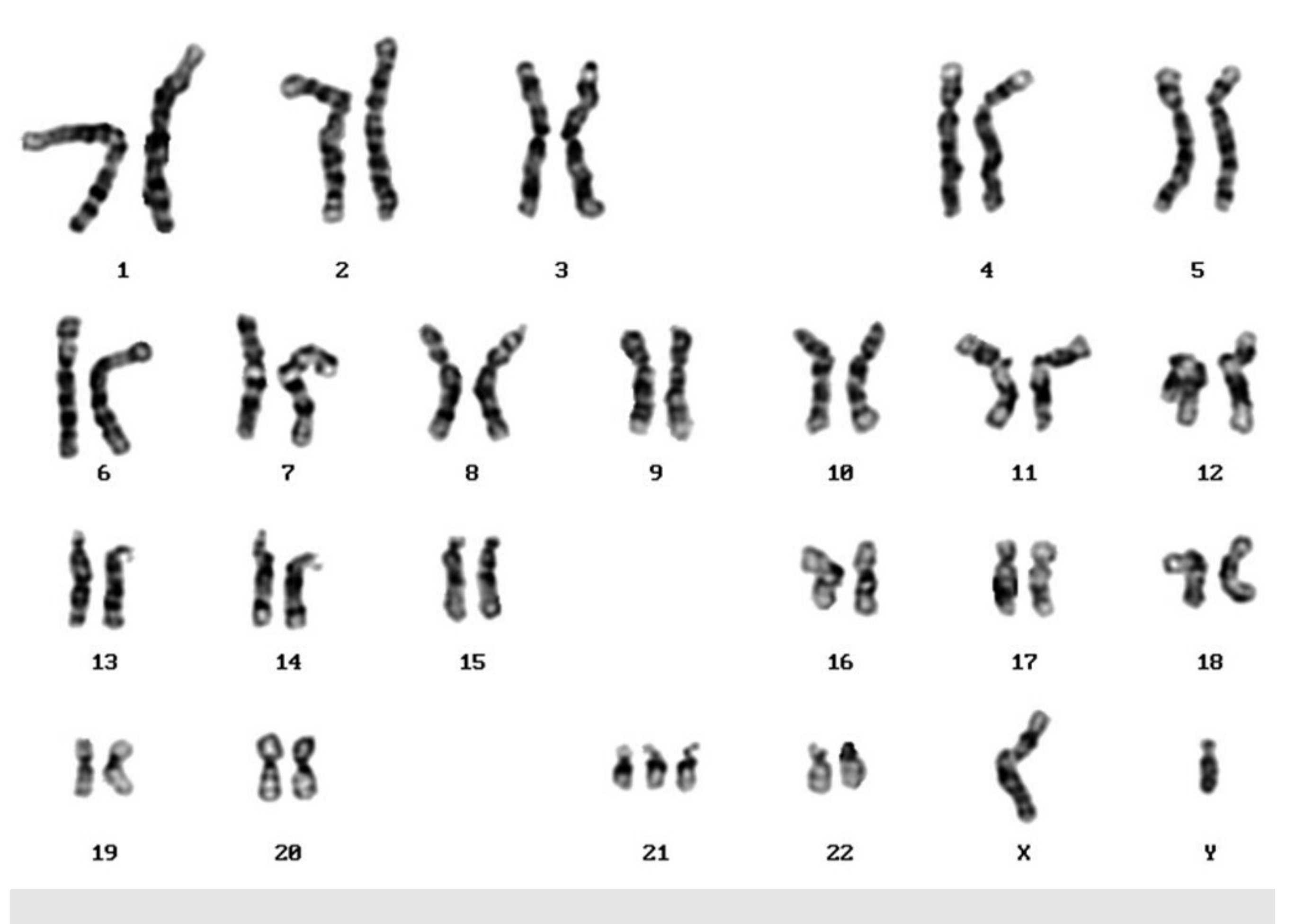


Abb. 454.3 Freie Trisomie 21.

Karyogramm einer freien Trisomie 21; 47,XY,+21.

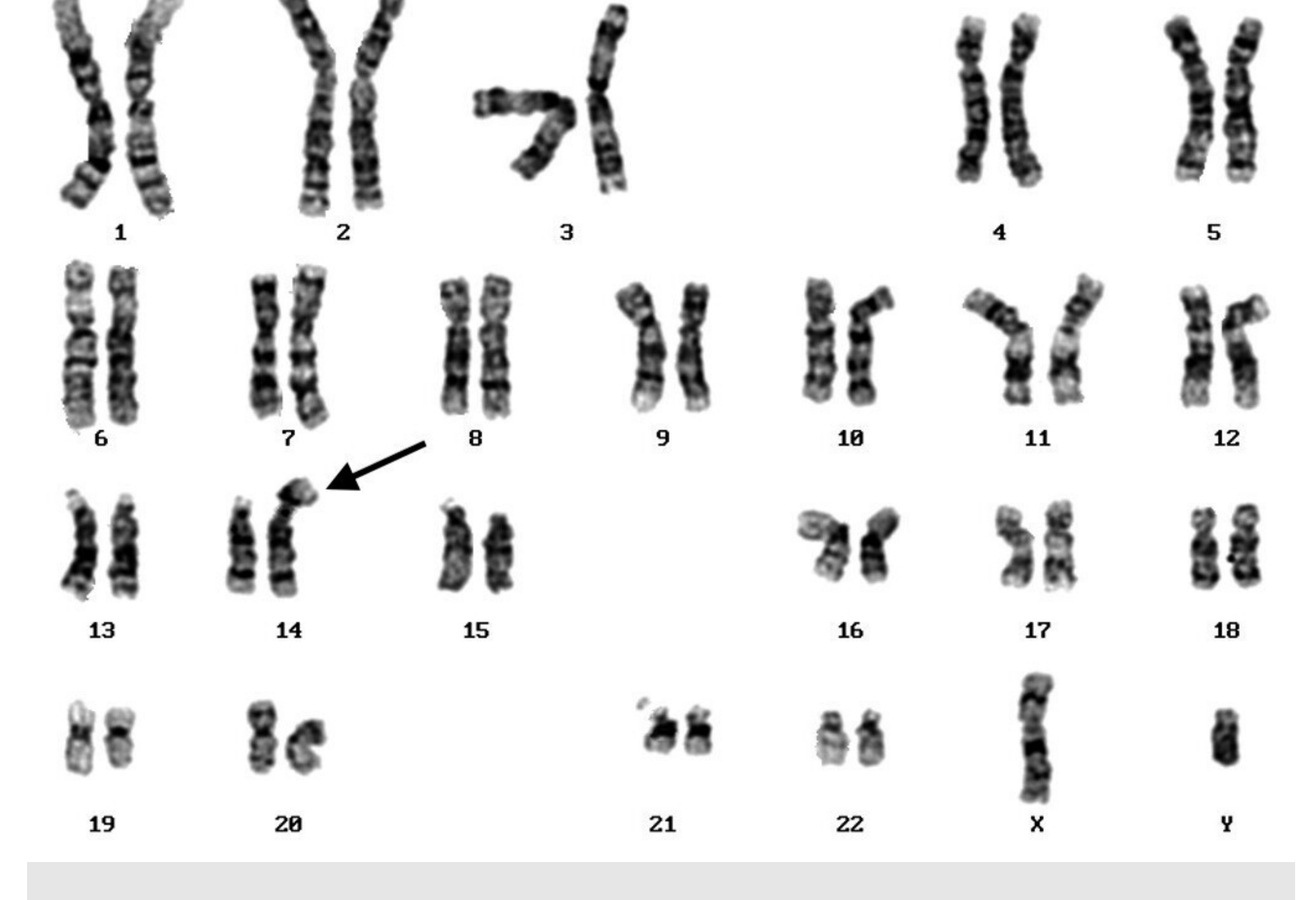


Abb. 454.4 Translokationstrisomie 21.

Karyogramm einer Translokationstrisomie 21; 46,XY,+21,rob(14;21)(q10;q10). Das zusätzliche Chromosom 21 ist an das Zentromer eines Chromosom 14 transloziert.

Molekularzytogenetische Untersuchung

- mind. 0,8ml Vollblut in Li-Heparin oder Na-Heparin
- Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)
- Dauer ca. 2d
- erlaubt nur die Aussage, ob eine Trisomie 21 vorliegt, jedoch nicht, ob es sich um eine freie oder Translokationstrisomie handelt

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Suche nach assoziierten Fehlbildungen (z.B. Duodenalstenose, Nierenfehlbildung)

Echokardiografie

- Suche nach Herzfehler, insb. atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD)

Röntgen

- Röntgen-HWS bei V.a. atlantoaxiale Instabilität

CT

- ggf. zur Erhärtung des V.a. atlantoaxiale Instabilität

Instrumentelle Diagnostik

- Hörtest (Schwerhörigkeit)
- augenärztliche Untersuchung (Sehfehler)
- Polysomnografie bei V.a. Schlafapnoe

EKG

- Herzrhythmusstörungen

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 454.1

Tab. 454.1 Differenzialdiagnosen der Trisomie 21.			
Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	**Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)**	**wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde**	**Sicherung der Diagnose**
Zellweger-Syndrom	selten	schwerste muskuläre Hypotonie, Gedeihstörung, Hepatopathie, progressiver Verlauf	Erhöhung der VLCFA (very long chain fatty acid), Plasmalogen erniedrigt, Pipecolinsäure erhöht, pathogene Varianten in einem der *PEX*-Gene
terminale Mikrodeletion 9q	selten	deutliche Intelligenzminderung, kaum Spracherwerb	Nachweis der Mikrodeletion 9qter bzw. pathogener Varianten in *EHMT1*

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- aktuell keine spezifische Therapie möglich

Allgemeine Maßnahmen

- allgemeine Beratung für Eltern und Betroffene, an Selbsthilfegruppen verweisen
- individualisierte Förderung: Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie.
- (Ernährungs-)Beratung zur Vermeidung einer Adipositas
- Integration
- Transition in der Erwachsenenmedizin rechtzeitig vorbereiten

Konservative Therapie

- Korrektur eines Sehfehlers
- ggf. Einlage von Paukenröhrchen bei rezidivierenden Otitiden

Pharmakotherapie

- Substitution von Schilddrüsenhormonen bei Schilddrüsenunterfunktion
- ggf. Behandlung eines Diabetes mellitus
- ggf. Behandlung einer Leukämie
- Psychopharmaka bei schweren Verhaltensauffälligkeiten

Operative Therapie

- je nach begleitender Fehlbildung: Korrektur des Herzfehlers, der Duodenalstenose usw.

Nachsorge

- Kontrolluntersuchungen s. Tab. 454.2, Tab. 454.3, Tab. 454.4, Tab. 454.5

Tab. 454.2 Kontrolluntersuchungen bei Down-Syndrom im 1. Lebensjahr.	
Untersuchung	**Untersuchungszeitpunkte**
Entwicklung (Optimierung der Förderung)	alle 2 Monate
Wachstum (Überwachung Nahrungsaufnahme)	alle 2 Monate
fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Thyroxin, HNO = Hals-Nasen-Ohren, TSH = thyreoideastimulierendes Hormon, Thyreotropin.	

Untersuchung	Untersuchungszeitpunkte
Herzfehler	nach Diagnosestellung, dann je nach Befund
Sehfehler	mit 6 und 12 Monaten
Hörprüfung, HNO-Untersuchung	mit 6 und 12 Monaten
Laborwerte: Blutbild, TSH, fT3, fT4	nach Diagnosestellung, mit 6 und 12 Monaten

fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Thyroxin, HNO = Hals-Nasen-Ohren, TSH = thyreoideastimulierendes Hormon, Thyreotropin.

Tab. 454.3 Kontrolluntersuchungen bei Down-Syndrom: 1–6 Jahre.

Untersuchung	Untersuchungszeitpunkte
Entwicklung, Verhalten (Optimierung der Förderung, Unterstützung der Familie)	2× jährlich
Wachstum, Gewicht (ggf. Ernährungsberatung)	1× jährlich, ggf. öfter
Blutbild, TSH, fT3, fT4, AK gegen TG2, ggf. weitere	1× jährlich
zahnärztliche Kontrolle	1× jährlich
orthopädische Kontrolle	1× jährlich
HNO-ärztliche Kontrolle	1× jährlich
Sehtest, Hörprüfung	mit 3 und 6 Jahren

Tab. 454.4 Kontrolluntersuchungen bei Down-Syndrom: 7–12 Jahre.

Untersuchung	Untersuchungszeitpunkte
Entwicklung, Verhalten, sexuelle Entwicklung (Optimierung der Förderung, Unterstützung der Familie)	1× jährlich
Wachstum, Gewicht (ggf. Ernährungsberatung)	1× jährlich, ggf. öfter
Blutbild, TSH, fT3, fT4, AK gegen TG2, ggf. weitere	1× jährlich
zahnärztliche Kontrolle	1× jährlich
orthopädische Kontrolle	1× jährlich
HNO-ärztliche Kontrolle	1× jährlich
Sehtest, Hörprüfung	1× jährlich

Tab. 454.5 Kontrolluntersuchungen bei Down-Syndrom: Jugendliche und junge Erwachsene.

Untersuchung	Untersuchungszeitpunkte
Entwicklung, sexuelle Entwicklung (Optimierung der Integration, Unterstützung der Familie)	1× jährlich
Verhalten, psychiatrische Auffälligkeiten	1× jährlich, ggf. öfter
Wachstum, Gewicht (ggf. Ernährungsberatung)	1× jährlich, ggf. öfter
Blutbild, TSH, fT3, fT4, AK gegen TG2, ggf. weitere	1× jährlich
zahnärztliche Kontrolle	1× jährlich
orthopädische Kontrolle	1× jährlich
Sehtest, Hörprüfung	1× jährlich

Verlauf und Prognose

- unter Förderung stetige Entwicklungsfortschritte zu erwarten, i.d.R. wird das Laufen und Sprechen erlernt, selbständiges Leben mit lebenslanger Unterstützung bei vielen Betroffenen
- Lebenserwartung durchschnittlich 60 Jahre, Alzheimererkrankung ab dem 40. Lebensjahr

Besonderheiten bei bestimmten Personengruppen

Besonderheiten bei Schwangeren

- selten, bedarf besonderer Betreuung

Besonderheiten bei weiteren Personengruppen

- Männer zumeist infertil, Frauen mit reduzierter Fertilität

Literatur

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. Eur J Hum Genet 2021; 29: 402–410

Wichtige Internetadressen

- Arbeitskreis Down-Syndrom Deutschland e.V.: https://down-syndrom.org/; Stand: 26.10.2023

Quelle:

Hempel M. Trisomie 21 (Down-Syndrom). In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/1186I7LP